

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1920-1921

N° 96

CONSIDÉRATIONS
SUR
La Vaccinothérapie antituberculeuse
LE VACCIN DE CÉPÈDE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le vendredi 24 juin 1921

PAR

Marie-Marcel-Jacques GRENOILLEAU

Croix de Guerre

né le 7 septembre 1895 à Libourne (Gironde)

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Juges.</i>
		SABRAZÈS, professeur.		
		CAVALIÉ, agrégé.		
		LEURET, agrégé.		

BORDEAUX

Imprimerie J. CÉROUDE & FRÈRE, Cours de la Marne, 15

1921

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1920-1921

N° 96

CONSIDÉRATIONS
SUR
La Vaccinothérapie antituberculeuse
LE VACCIN DE CÉPÈDE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le vendredi 24 juin 1921

PAR

Marie-Marcel-Jacques GRENOILLEAU

Croix de Guerre

né le 7 septembre 1895 à Libourne (Gironde)



Examineurs de la Thèse

MM. CRUCHET, professeur, *Président*.

SABRAZÈS, professeur.

CAVALIÉ, agrégé.

LEURET, agrégé.

Juges.

BORDEAUX

Imprimerie J. CÉROUDE & FRÈRE, Cours de la Marne, 15

1921

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

M. SIGALAS Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique interne . . .	ARNOZAN.	Pharmacie	DUPOUY.
	CASSAET.	Zoologie et parasitologie . . .	MANDOUL.
Clinique externe . . .	CHAVANNAZ.	Médecine expérimentale . . .	FERRE.
	VILLAR.	Clinique ophtalmologique . . .	LAGRANGE.
Pathologie et thérapeuti-		Clinique chirurgicale in-	
ques générales . . .	CRUCHET.	fantile et orthopédie . . .	DENUCÉ.
Clinique d'accouchements . . .	RIVIERE.	Clinique gynécologique . . .	BEGOUIN.
Anatomie pathologique . . .	SABRAZAS.	Clinique médicale des ma-	
Anatomie	PICQUE (chargé).	ladies des enfants . . .	MOUSSOUS.
Anatomie générale et his-		Chimie biologique . . .	DENIGES.
tologie	G. DUBREUIL.	Physique pharmaceutique . . .	SIGALAS.
Physiologie	PACHON.	Pathologie exotique . . .	LE DANTEC.
Hygiène	AUCHÉ.	Clinique des maladies cu-	
Médecine légale	VERGER.	tanées et syphilitiques . . .	W. DUBREUILH.
Physique biologique et		Clinique des maladies des	
d'électricité médicale . . .	BERGONIE.	voies urinaires . . .	POUSSON.
Chimie	CHELLE.	Clinique psychiatrique . . .	ABADIE.
Botanique et matière mé-		Clinique d'Oto-Rhino-La-	
dicale	BEILLE.	ryngologie	MOURE.
		Toxicologie	BARTHE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	PRINCETEAU.		MAURIAC.
Anatomie et embryologie . . .	PICQUÉ.	Médecine générale . . .	LEURET.
	N...		DUPÉRIE.
Histologie	LACOSTE (chargé).		CREYX.
Physiologie	DELAUNAY.	Maladies mentales . . .	PERRENS.
Anatomie pathologique . . .	MURATET.	Médecine légale	LANDE.
Parasitologie et sciences	R. SIGALAS (chargé).		GUYOT.
naturelles	N...	Chirurgie générale . . .	ROCHER.
Physique biologique et			DUVERGEY.
médicale	RÉCHOU.		PAPIN.
Chimie biologique et mé-		Obstétrique	PERY.
dicale	N...		FAUGÈRE.
		Ophtalmologie	TEULIÈRES.
Médecine générale . . .	PETGES.	Pharmacie	LABAT.
	CARLES (J.).		N...

CHARGÉS DE COURS

Cours de Clinique dentaire . . .		MM. CAVALIE.
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie . . .		CARLES.
Cours complémentaire de Médecine opératoire		VENOT.
Cours complémentaire d'Accouchements		FAUGÈRE.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie		CABANNES.
Cours complémentaire de Périculture		ANDERODIAS.
Cours complémentaire de Climatologie et Hydrologie médicale . . .		SELLIER.
— de Toxicologie et Hygiène appliquée		N...
— d'Analyse chimique qualit. et quantit.		N...
— de démonstrations et préparations pharm.		LABAT.
— de Microbiologie		N...
— de Pathologie interne		MAURIAC.
— de Pathologie externe		GUYOT.
— de Vénérologie		PETGES.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance.

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEURET

Médecin des Hôpitaux

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ CRUCHET

*Professeur de pathologie et thérapeutique générales
à la Faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux*

Médecin des hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Instruction publique

En remerciement de l'honneur qu'il
me fait en acceptant de présider cette
thèse.

AVANT-PROPOS

Dans la lutte engagée contre le fléau tuberculeux il existe trois armes dont l'étude se poursuit avec acharnement :

1° La chimiothérapie, qui semble avoir réalisé quelques progrès ces dernières années avec les solutions de sulfate de cuivre, les produits cholestérinés, les terres rares : Néodyme, Praséodyme, Samarium et aussi avec certains composés fluorescents dérivés de l'acridine unis à l'argent (septacrol français et nombreux produits allemands) qui possèderaient une haute toxicité élective pour le bacille de Koch comme pour les microbes en général, mais dont l'étude est encore incomplète.

2° La sérothérapie qui serait certainement l'arme de choix lorsqu'à un organisme trop épuisé on ne peut plus demander sans danger un gros effort réactionnel et qui entre les mains d'André Jousset permet des espérances.

3° La vaccinothérapie, tout à fait à l'ordre du jour, sur laquelle les revues spéciales et les journaux médicaux publient actuellement de si nombreux travaux. Il semble que l'on attende d'elle le moyen de sortir un peu de la stagnation où se trouve depuis si longtemps la thérapeutique anti-tuberculeuse.

La vaccinothérapie, si ses résultats étaient certains, aurait en effet une portée incalculable. Non seulement elle permettrait de guérir au sens complet du mot des milliers de

malades, mais encore, s'il était possible d'étendre et de généraliser son usage à titre préventif, elle arrêterait le développement terrible de cette maladie qui pèse si lourdement sur les destinées de notre race.

C'est dire tout l'intérêt qui s'attache aux problèmes de son étude, et combien coupables sont les sceptiques qui d'un mot font tomber toutes les espérances. Sans doute l'œuvre est particulièrement ardue. Aucune conquête peut-être n'aura demandé plus d'efforts, mais ce ne sont pas là des raisons suffisantes pour s'avouer vaincus au moment surtout où semble naître quelque lueur.

Nous avons suivi fidèlement l'enseignement de nos maîtres de Bordeaux, et nous avons eu le bonheur d'être aussi en relations avec quelques-uns des médecins les plus autorisés sur la question. Le docteur Colbert de Cambo, dont la compétence est bien connue et dont les avis s'imposent en la matière, tant au point de vue clinique qu'au point de vue laboratoire, nous a donné avec de précieuses directives pour ce travail le fruit de son expérience déjà vieille. Nous associons à lui dans notre gratitude Monsieur Casimir Cépède, de Paris, docteur ès sciences, directeur de l'Institut de Biologie appliquée qui a mis toute sa science à notre disposition d'une façon si généreuse et toujours si bienveillante.

Les pages qui vont suivre n'ont d'autre but, après quelques considérations générales sur la vaccinothérapie antituberculeuse et sur les travaux modernes traitant la question, que d'exposer la méthode de Cépède, qui, sans être d'action directe sur le bacille, n'en compte pas moins à son actif de bons résultats, et a un très grand mérite : celui d'avoir introduit une notion nouvelle sur la question de la phagocytose du bacille de Koch, et établi comme un contrôle objectif des moyens d'attaque contre le bacille, permettant de suivre les progrès de la guérison.

Notre exposé de cette méthode nouvelle sera une critique. Nous exposerons des résultats. Nous nous efforcerons enfin d'en tirer des conclusions et de voir ce qu'il faut en garder.

Même avec ces prétentions modestes nous pensons que notre travail ne sera pas inutile. Chercher à se guider au milieu des publications actuelles, discerner le vrai du faux, éprouver la valeur d'affirmations souvent contradictoires, ne garder qu'un petit nombre de faits certains n'est pas chose facile en la matière.

Nous avons une grande reconnaissance pour tous ceux qui nous y ont aidé ; et au moment d'exposer notre travail nous tenons à leur adresser nos remerciements et nos sentiments de bien respectueuse gratitude.

Nous avons des faits nouveaux à exposer ; on nous excusera de nous être appuyé un peu trop lourdement peut-être sur les données anciennes, nécessaires cependant comme base de départ. Cette méthode de Cépède nous a paru intéressante au point de vue théorique et pratique et nous la croyons digne d'être répandue. A elle se rattachent un certain nombre de constatations d'ordre général, quelques-unes personnelles, sur l'agglutination, l'englobement et la phagocytose du bacille — et sur la façon dont la défense organique doit être comprise et dirigée.

CHAPITRE PREMIER

LA VACCINOTHÉRAPIE ANTI-BACILLAIRE

Avec un ennemi aussi redoutable que le bacille, à qui une trop longue accoutumance de la race semble avoir donné droit de cité dans nos organismes, les premières méthodes de Koch et de ses successeurs, avec les Tuberculines, étaient beaucoup trop brutales.

Bien que les produits tirés du bacille aient été bien modifiés depuis, les diverses Tuberculines ne sont que des auxiliaires bien faibles dans le cours du traitement. En France, il semble que l'usage en soit presque abandonné, ou tout au moins tellement limité qu'il y ait lieu de douter de sa valeur thérapeutique. En Suisse son emploi est plus général, et en particulier dans certaines formes de bacillooses externes, portant sur la gorge ou sur les yeux, les praticiens suisses en sont fermement partisans. A Jacquerod de Leysin dans la *revue médicale de la Suisse Romande* dit que l'indication optima de la Tuberculinothérapie se rencontre dans les tuberculoses chroniques, localisées, sans fièvre, chez des sujets possédant encore une certaine résistance et un état général satisfaisant. Mais en dehors de ce point sur

lequel tout le monde est à peu près d'accord, l'auteur en envisage deux autres qui sont discutés : Faut-il faire de la Tuberculine dans les tuberculoses bénignes qui n'ont aucune tendance à évoluer ? Pour sa part l'auteur estime que non, la guérison spontanée et naturelle, vers laquelle évolue généralement ces formes, valant toujours mieux qu'une guérison obtenue par les moyens artificiels. — Faut-il employer la Tuberculine dans les formes aiguës ou dans les phases fébriles de la tuberculose chronique ? Ce n'est évidemment que dans les tuberculoses débutantes qu'on peut poser pareille question. L'avis de l'auteur est qu'il vaut mieux s'en abstenir rigoureusement, aussi longtemps que la température n'est pas revenue absolument normale.

Voilà bien des restrictions ou des contre-indications à son emploi.

On a cherché à dissocier les divers poisons du bacille et à les injecter séparément ; à modifier la composition du vaccin pour n'obtenir que des réactions partielles, dont les effets peuvent se compléter sans jamais avoir l'action dangereuse du produit total. A ces vues se rattachent les vaccins de Dostal et Weinbach qui ne donneraient pas de réaction fébrile, le partigène ou antigène partiel de Much, le vaccin de Buschettini, le vaccin de Spalinger nouvellement essayé.

On a cherché aussi à obtenir des réactions humorales de défense en injectant des bacilles voisins du bacille humain, de virulence moins grande : tel est le but des vaccins de Friedmann et de Blumenthal-Jacquet, qui sont des émulsions de bacilles acido-résistants de la tortue, non virulents pour l'homme et les animaux à sang chaud. Déjà Grancher et Martin avaient atténué par le vieillissement les cultures de bacilles aviaires et avaient obtenu d'elles une certaine immunité contre le bacille humain.

Nous pourrions encore citer les vaccins de Belwing, de Vallée et Rossignol, de Koch et Neufeld, de Calmette, de Roux et Vallée, d'Arlroy qui sont restés dans le domaine du laboratoire.

On a cherché enfin à diminuer l'action brutale de ces produits bactériens en injectant des émulsions huileuses. L'absorption lente de ces émulsions diminue le choc toxique, et l'immunité vaccinale ou la réaction de défense ne s'établit que lentement. A ce type répond le vaccin de Bossard qui se fait en injections intra-trachéale ou intra-veineuse (mais cette dernière voie est capable de donner de grosses réactions).

Signalons également l'apparition d'un produit nouveau expérimenté par Monsieur le Professeur Rénon et qui n'existe pas encore dans le commerce : le liquide de Vaudremer qui est une émulsion d'*aspergillus fumigatus*. On sait les analogies morphologiques et tinctoriales du bacille et de l'*aspergillus*, leur parenté assez étroite, et l'identité des réactions qu'ils provoquent.

Nous n'insisterons pas sur l'antigène tuberculeux étudié en particulier par Borrel et Boëz, Pétroff, Besredka, ni sur la sérologie de la tuberculose qui permet aujourd'hui d'obtenir des réactions de fixation de complément par des méthodes analogues à celle de Bordet-Wassermann pour la syphilis.

Nous nous contenterons du rapide exposé qui précède sur les vaccins et les diverses méthodes de vaccinothérapie sans signaler ni leurs effets, ni les résultats obtenus ni les accidents qu'ils provoquent.

Disons seulement qu'ils sont difficile à manier, souvent dangereux. C'est peut-être ce qui a déterminé Cépède à chercher une autre méthode basée sur des faits nouveaux.

En résumé nous concluons avec Blumenthal-Jacquet que l'immunisation de l'homme contre la tuberculose n'est peut-être pas irréalisable, mais que la méthode efficace et sans dangers n'existe pas encore.

CHAPITRE II

LA MÉTHODE DE CÉPÈDE

En 1919 dans la *Presse médicale* A. Wright écrivait : « Pour l'instant nous considérons surtout la question de principe et à ce point de vue, ce qu'il importe de savoir avant tout, c'est d'abord de mettre de côté notre foi aveugle dans ce dogme que toute immunisation doit être strictement spécifique et qu'en cas d'insuccès il faut nous efforcer de rendre notre immunisation de plus en plus strictement spécifique.

Nous devons adopter comme principe que le meilleur vaccin à employer sera toujours le vaccin qui à l'essai donne la meilleure réaction immunisante à l'égard du microbe que nous nous proposons de combattre. Remarquez d'ailleurs qu'il ne s'en suivra pas une révolution dans la pratique admise soit de la sérothérapie, soit de l'innoculation préventive ou ordinaire. Mais cela nous amènera dans les cas rebelles au traitement par les vaccins homologues, à rechercher une immunisation collatérale en inoculant un microbe ou un mélange de microbes, autres que ceux qui ont causé l'infection chez le malade. Ce procédé me paraît recommandable lorsque dès le début il n'y a qu'une faible réaction immunisante au vaccin homologue et aussi lorsqu'on observe un épuisement du pouvoir de réagir à l'égard des vaccins

correspondants, comme c'est le cas dans les vieilles infections tuberculeuses ou streptococciques. »

L'idée d'une vaccination para-spécifique, d'une immunisation collatérale, selon l'expression de Wright lui-même, était née et le problème se posait.

Il s'agissait d'opposer à l'infection bacillaire, non pas un vaccin tiré plus ou moins directement des bacilles eux-mêmes, mais un vaccin qui par des effets collatéraux, modifierait le terrain et entraverait le processus pathologique.

Diverses observations sont venues orienter les recherches. Calmette en 1920 disait : « Presque toujours les produits d'expectoration, même recueillis avec les plus grandes précautions de propreté, même examinés aussitôt après leur expulsion montrent en abondance, à côté du bacille tuberculeux, d'autres microbes. Ceux-ci proviennent des voies aériennes supérieures du pharynx et de la bouche, souvent aussi des lésions pulmonaires au niveau desquelles ils se cultivent dans les exsudats albumineux ou purulents, après y avoir été apportés soit par l'air inspiré soit par la circulation sanguine. Malgré les recherches de Babes, de Ramond et Ravault, de Michelazzi, Pruddeu, Data et celles plus récentes faites dans mon laboratoire par E. Duhot, on est encore mal fixé sur le rôle que jouent la plupart de ces microbes dans les lésions tuberculeuses et sur l'organisme qui les héberge. On ignore quelle peut être leur importance pronostique. Mais il paraît certain qu'ils ne sont pas inoffensifs et que plusieurs espèces, surtout les anaérobies stricts, sont susceptibles d'aggraver par leur présence et par leurs sécrétions diastasiques les lésions produites par le bacille tuberculeux. Il y a là toute une étude à peine esquissée jusqu'à présent (H. Kogel) et on doit se demander s'il n'y aurait pas quelques avantages à vacciner l'organisme malade contre ceux de ces microbes dont la pullulation peut lui être préjudiciable, en mettant à profit les méthodes nouvelles de préparation des auto-vaccins microbiens. C'est ce qu'ont essayé déjà sur quelques sujets Wolff, Eisner, Hudson, Ale-

xander, Passini et Wittgenstein, Holfmann et Martin. Peut être certains tuberculeux réussiraient-ils à se défendre mieux contre leurs bacilles s'ils n'avaient pas à lutter en même temps contre d'autres infections ou d'autres intoxications concomittantes. »

On sait combien la virulence d'un microbe, dans certains cas, est exhalée dans certaines associations et il y avait lieu de songer qu'il pouvait en être ainsi pour la tuberculose.

Nous lisons dans les annales de biologie appliquée n° 1 : la vaccinothérapie rationnelle par Casimir Cépède : « Pour la tuberculose, l'étude du bacille de Koch, poursuivie et contrôlée par un grand nombre d'auteurs a montré la nocivité persistante des cultures tuées, lavées et macérées de ce bacille. Les substances albuminoïdes toxiques constituant l'exotuberculine, les globulines, l'enveloppe adipo-cireuse sont chacune capables de provoquer les plus graves accidents. De plus même débarrassé de ses poisons solubles ou adhérents, le bacille de Koch mort et même chauffé reste par la bacillo-caseïne de son protoplasma un redoutable poison microbien. Même isolé de son enveloppe, le bacille de Koch tué nous apparaît encore doué d'un pouvoir toxique considérable. Depuis l'origine des recherches sur la tuberculose on sait que l'injection de bacilles morts entraîne la formation de tubercules : le bacille de Koch attaque l'organisme qu'il parasite, par ses poisons solubles externes et internes, par ses poisons adhérents et par lui-même étant donné qu'il constitue le type des microbes envahissants ». Et le même auteur ajoute : « Il semble donc actuellement impossible de partir d'aucun de ces éléments pour provoquer la phagocytose spécifique du Koch ».

Etudiant avec soin un très grand nombre d'expectorations de bacillaires, Cépède a été conduit aux conclusions suivantes :

1° *Les malades à évolution rapide montrent une infection presque exclusive par le bacille de Koch et ne présentent pas en général de réaction phagocytaire.*

2° *Les malades qui se défendent et présentent un aspect floride ont une flore abondante associée au bacille de Koch. Ces malades à évolutions lente montrent une superbe phagocytose de leur bacille tuberculeux.*

(Communication à l'Académie des Sciences,
4 novembre 1918).

Nous décrivons plus loin le procédé de coloration très sensible indiqué par l'auteur (Compte rendu de l'Académie des Sciences, 25 février 1918) et qui lui a permis d'établir les deux constatations précédentes.

M. Cépède entreprit alors l'étude de cette flore associée, c'est-à-dire de ces nombreux microbes qui se rencontrent dans les crachats bacillaires et sont constitués par des éléments soit saprophytes soit pathogènes qui cultivent au niveau des lésions tuberculeuses et des voies respiratoires supérieures et y sont en symbiose ou en concurrence vitale avec le bacille de Koch lui-même.

Parmi ces nombreux éléments quatre se rencontrent le plus fréquemment. Ce sont : le pneumonocoque, le streptocoque, le staphylocoque et l'enterocoque. La question de savoir leur degré réciproque de virulence, leur nature plus ou moins pathogène et la façon dont s'organisait leur mode de vie au voisinage du bacille de Koch était un problème presque impossible à résoudre.

D'un côté l'opinion de certains auteurs et non des moindres comme Calmette était que cette présence aggravait les lésions bacillaires.

D'un autre l'observation clinique montrait la bénignité des cas ou l'allure très ralentie de la maladie, lorsque ces microbes associés étaient nombreux dans les produits d'expectoration.

Il y avait là une contradiction apparente. Une expérience de Cépède vint la trancher et montrer sinon le rôle exact de ces éléments associés du moins leur façon d'agir *in vitro*.

A des crachats bacillifères fraîchement recueillis dans un

ballon il ajouta une culture sur gélose bouillon de ces quatre éléments : streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, enterocoque. Après quelques heures d'étuve la phagocytose des bacilles de Koch s'installait.

Mais on savait que les toxines de ces microbes étaient, même pour les moins virulents, extrêmement débilitantes ; et on pouvait se demander si elles n'affaiblissaient pas l'organisme et ses moyens de défense. Au point de vue clinique ce problème était capital.

Pouvait-on conserver l'action phagocytogène de ces éléments microbiens en supprimant leur toxicité ?

La première expérience fut répétée en remplaçant les bactéries vivantes en culture par ces mêmes bactéries tuées par la chaleur après élimination de tous leurs produits solubles. Le résultat fut le même : la phagocytose du bacille de Koch s'effectuait.

Dès lors dit M. Cépède les bases de notre nouvelle thérapeutique anti-tuberculeuse étaient trouvées : les microbes, d'un degré de virulence variable, aggravaient les lésions bacillaires et affaiblissaient l'organisme par leurs poisons solubles ; mais d'autre part par leur présence ils excitaient la réaction phagocytaire générale qui semblait recevoir un coup de fouet, et le bacille de Koch se trouvait ainsi plus activement attaqué.

Le vaccin préparé fut un vaccin atoxique contenant 100.000.000 de corps bactériens par centimètre cube, partie égale de staphylocoques de streptocoques de pneumocoques et d'enterocoques portés à 100° et débarassés de leurs toxines par le lavage. Il reçut le nom de vaccin « Spes » tiré des quatre lettres initiales des microbes dont il se compose.

A 100° toutes les toxines sont détruites, même la plus dangereuse de toutes celle du pneumocoque. Le vaccin ainsi obtenu ne présente donc aucune toxicité et peut sans dangers être administré sans contre-indications à tous les malades même les plus graves.

Cette méthode pouvait donc s'appeller para-spécifique antituberculeuse.

Cette vaccination était bien une vaccination curative. Ce n'était pas une prophylaxie vaccinale mais bien de la vaccinothérapie. Elle répondait aux desiderata suivants :

1° *Innocuité absolue.*

2° *Suppression de la phase négative ou phase aпроphylactique de Wright.*

3° *Facilité d'application par l'absence de phénomènes généraux ou locaux.*

4° *Possibilité de cures de cas très graves, pour lesquels aucune autre méthode de vaccination n'est possible.*

5° *Possibilité d'interventions vaccinothérapiques à rythme rapide.*

Ces 5 points qui résument les qualités d'un vaccin idéal ont été développés par Cépède dans un travail fait à Strasbourg en février 1920.

Il insiste sur l'utilité d'éliminer les toxines de bactéries en culture, lorsqu'on veut faire de cette culture un vaccin curatif, surtout lorsque ces toxines sont toxiques pour un organisme déjà empoisonné par elles. L'élimination se fait par lavage. Le vaccin ainsi obtenu est dit atoxique. La phase négative de Wright est supprimée et d'emblée le pouvoir opsonique va augmenter et l'éducation phagocytaire s'établir.

Dans une lettre du 20 mai 1921 que nous avons eu l'honneur de recevoir de l'auteur de ce vaccin nous lisons : « Le vaccin ainsi obtenu est un vaccin polyvalent dirigé contre cette flore associée. Cette disparition de la flore associée serait donc gênante au point de vue antikochien si les corps bactériens du vaccin ne venaient remplacer avantageusement cette flore associée au point de vue opsonigène antituberculeux. »

Cette méthode a été étudiée par M. le docteur Colbert de

Cambo (1), par MM. Colbert et Ragot de Bordeaux (2), par Lacombe de Paris (3), Serbource de Troyes, Fruteau de Paris, Rembert et Hœderer (4).

(1) C. Colbert. — Phagocytose et bacilles tuberculeux. *Gaz. hebdomadaire de médecine de Bordeaux*, 1^{er} février 1920.

(2) Colbert et Ragot. — Etat actuel de la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire. *Ibid.*, 5 juin 1921.

(3) Lacombe. — Note présentée à l'académie des sciences par Ed. Perrier.

(4) Hœderer. — *Archives de médecine et de pharmacie navales*.

CHAPITRE III

LES APPLICATIONS

Le vaccin se fait à la dose de 1 ampoule (1 cc³. environ) tous les jours en injection sous cutanée. L'injection n'est pas douloureuse, ne donne lieu à aucune réaction, et peut se répéter sans arrêt pendant des mois. Toutes les formes de bacilloses y ont été soumises. Des adenites, des tuberculoses osseuses, des lupus ont été ainsi traités et les résultats ont montré l'action phagocytaire spécifique du vaccin.

Au point de vue de la tuberculose pulmonaire qui nous occupe seulement dans ce travail, de nombreux résultats ont été enregistrés. La méthode est vieille depuis plus de trois ans et il est permis actuellement d'avoir une opinion. Le traitement est capable d'amener des améliorations importantes sinon rapides, des guérisons pouvons nous dire. Telle est l'opinion des docteurs Lacombe, Guiot, Remberg qui ont appliqué depuis longtemps cette méthode dans les sanatoria et les dispensaires qu'ils dirigent.

Le docteur Colbert de Cambo qui suit avec un double contrôle radioscopique et microscopique les malades en traitement et cela depuis plus de deux ans affirme que cette vaccinothérapie est une médication absolument sans danger. Evidemment l'indication idéale de cette méthode est fournie par les cas encore légers de tuberculose associée ; mais dire tuberculose associée c'est dire tuberculose ouverte et presque tous les cas de tuberculose pulmonaire le sont.

Voici la statistique du docteur Colbert :

Seuls figurent les cas suivis régulièrement dans sa maison. De nombreux malades vus à l'extérieur ou en consultation dont l'observation est incomplète en sont pas mentionnés ici. De même un cas de phtisie galopante a été éliminé.

Les premières observations remontent à 1919. Les malades n'ont été soumis à aucune autre médication pendant la durée du traitement sauf bien entendu la cure sanatoriale faite de repos et de régime dans un climat approprié.

34 malades furent soumis à cette méthode, Sur ce nombre il y avait trois cas de désespérés, un malade qui pour des raisons spéciales ne put continuer le traitement et un autre qui était mal choisi pour une expérimentation de ce genre. La statistique porte donc sur 29 sujets.

8 sont morts en cours de traitement ou après suspension.

13 ne parurent bénéficier en rien du vaccin.

1 légère amélioration.

1 amélioration très nette chez un cas désespéré.

2 en grosse voie d'amélioration maintenue après plus d'un an et demi.

2 en très grosse voie d'amélioration (non maintenue par imprudences).

2 en très grosse voie d'amélioration et que l'on peut dès maintenant considérer comme guéris.

Un quart environ des malades traités en ont tiré un bon parti. Un cinquième des cas ont été notablement améliorés et cette amélioration s'est maintenue. Deux cas sur 29 sont considérés comme guéris.

Le docteur Lacombe a publié une statistique que nous pouvons mettre en regard de la précédente.

Malades décédés	3
— désespérés	7
— sans changement	20
— améliorés	44
— guéris	24

Sur les 24 guéris 10 n'avaient pas de bacilles dans les crachats au début du traitement ; les 14 autres avaient un examen positif au début, négatif à la fin du traitement. Donc amélioration dans la moitié des cas. Guérison dans un quart des cas.

Cette proportion est un peu plus forte que celle du docteur Colbert. Lacombe écrit d'ailleurs : « En résumé le vaccin de Cépède est d'une innocuité absolue : il m'a donné des guérisons absolument inespérées et j'estime qu'il est à l'heure actuelle le traitement de choix des tuberculoses tant osseuses que pulmonaires ».

L'amélioration se manifeste par un relèvement de l'état général, ce qui est l'action la plus appréciable et la plus marquée ; un retour des forces et de l'appétit, la reprise du poids ; dans certains cas une chute appréciable de la température.

Au point de vue auscultation les lésions semblent peu modifiées de même au point de vue radioscopique. Cependant Colbert a observé dans deux ou trois cas la transformation des rales humides en rales secs et la lente atténuation de ceux-ci. Bien entendu même après guérison il reste un certain nombre de lésions appréciables radioscopiquement et stéthoscopiquement qui sont la signature du passage du bacille.

Enfin un des caractères les plus nets du traitement est la modification observable dans l'expectoration tant au point de vue de sa quantité que de sa qualité : les crachats deviennent moins fréquents et leur purulence s'efface.

Mais la question la plus intéressante de la méthode de Cépède consiste dans les phénomènes d'englobement subis par le bacille et constatables dans les crachats après une coloration faite par des procédés un peu spéciaux. Le grand mérite de Cépède est d'avoir attiré l'attention sur ce point.

CHAPITRE IV

ANALYSE DES CRACHATS

D'une manière générale l'analyse d'un crachat se borne à une coloration de Ziehl-Nelsen, à la recherche des bacilles à leur dénombrement dans plusieurs champs et à l'indication sommaire de leurs formes : longs, courts, granuleux etc.

Dans la *Gazette des sciences hebdomadaires de Bordeaux* du 29 mai 1921 nous trouvons un article du docteur P. Piéchaud qui met parfaitement au point la question un peu trop délaissée de la cytologie des crachats, dans quelques affections, et en particulier dans la tuberculose pulmonaire.

Nous avons l'habitude de colorer une première lame par le bleu de toluidine recommandé par Piéchaud. Ainsi la coloration des microbes est parfaite et nous pouvons saisir les plus fins détails cytologiques grâce à la finesse du colorant et aux phénomènes de métachromasie qui se produisent, traduisant la nature chimique des matières colorées.

Ce colorant a été préconisé par le professeur Sabrazès (Coloration post vitale au bleu de toluidine phéniqué. C. R. société de biologie 1919).

Voici une formule :

Bleu de Toluidine. 1 gramme.
Eau phéniquée. 500 grammes.

On dépose une goutte de cette solution au centre d'une lamelle que l'on renverse ainsi chargée sur la préparation de crachat convenablement étalée et séchée à l'air libre sans fixer. La diffusion de la goutte se produit entre lame et lamelle et l'on n'a plus qu'à regarder à l'immersion. Il convient d'attendre quelques minutes pour que l'imprégnation colorante soit complète. L'examen doit être fait à la lumière artificielle qui exhale la métachromasie.

Voici ce qu'on observe d'après Piéchaud dans le cas le plus fréquent qui est celui d'une tuberculose fibro-caséeuse : « Sur un fond d'ensemble de mucus hyalin que le bleu de toluidine colore en rose pâle, on voit des filaments rouges de mucus disposés en écheveaux ou enchevêtrés en réseau à trame serrée : de ces deux dispositions des filaments de mucus la première nous paraît la plus fréquente et réellement caractéristique : sa constatation jointe au second point que nous indiquons ci-dessous nous a généralement fait prévoir la présence du bacille tuberculeux. Cette seconde particularité du crachat bacillaire est l'abondance relative de petites cellules rondes de l'épithélium pulmonaire, abondance qui décèle l'alvéolite : depuis longtemps déjà on la considère comme symptomatique d'une lésion tuberculeuse. Elle en paraît réellement un signe important, sinon spécifique, et tandis que dans la bronchite banale on rencontre autant de cellules bronchiques et de leucocytes polynuclées que dans la bronchite bacillaire, l'image histologique de la seconde est caractérisée par de petits noyaux ronds plus fortement colorés que tous les autres et qui enchassés dans les filaments parallèles de mucus, peuvent être comparés aux nœuds semés entre les fibres d'une planche de bois. »

Nous voyons donc que déjà, même en dehors de la constatation du bacille, la cytologie seule de ces crachats nous donne des renseignements sur la probabilité de la nature

tuberculeuse de la lésion. Cette coloration nous permet d'examiner aussi les différents éléments microbiens qui s'y trouvent : spirilles, filaments mycéliens venus de la bouche, pneumocoques, staphylocoques, streptocoques, diplocoques, enterocoques, tétragènes dont la présence comme l'a indiqué Cépède peut avoir une grosse valeur pronostique. On peut d'ailleurs compléter leur étude en faisant un gramm sur une autre lame.

Nous arrivons aux méthodes de coloration du bacille tuberculeux lui-même.

Nous ne décrivons par le procédé classique de Ziehl-Nelsen. Nous ne parlerons que des méthodes nouvelles plus délicates.

1° Méthode de Spengler

Coloration à la fuschine de Ziehl pendant 10 minutes à chaud.

Décoloration à l'acide azotique au tiers pendant trois minutes.

Lavage à l'alcool à 95°.

Coloration du fond à la solution hydro-alcoolique d'acide picrique.

Ce procédé, qui est en réalité celui de Spengler modifié et simplifié par Piéchaud, donne d'excellents résultats. Il permet d'abord des étalements plus épais et une recherche portant sur une plus grande quantité de matière, il supprime ensuite les lavages à l'eau qui altèrent la préparation, il présente enfin les bacilles en rouge sur fond jaune ce qui les rend nettement visibles. C'est le meilleur procédé pour le dénombrement des bacilles en dehors de tout examen cytologique.

2° Méthode de Cépède

Colorer à chaud avec la solution de Ziehl-Nelsen pendant 5 minutes avec dégagement de vapeurs.

Lavage rapide et passer au lacto-bleu Cépède pendant 2 ou 3 minutes, laver à grande eau.

Si la plaques contient encore quelques points rouges trop étendus verser encore quelques gouttes de bleu et laver.

Sécher au buvard puis à la flamme douce.

Le lacto-bleu de Cépède se prépare ainsi (1) :

Acide lactique.	40 cc ³ .
Alcool à 95°	800 cc ³ .
Eau.	160 cc ³ .
Bleu de méthylène à saturation.	

On peut aussi pour que la solution ne s'altère pas faire une solution de bleu de méthylène en excès dans un mélange d'eau 160 cc³. et d'acide lactique 40 cc³. et au moment de l'emploi mettre une partie de cette solution pour quatre d'alcool à 95°.

La substitution de l'acide lactique à l'azotique fait que cette méthode est moins brutale, garde leur forme et leur finesse aux bacilles comme aux détails cellulaires, évite les décolorations trop poussées de bacilles altérés. Elle est enfin plus facile et plus rapide que la méthode allemande jusqu'ici classique puisque le même liquide fait la décoloration et la recoloration.

Cette coloration a été étudiée par Dumarest (2) et par Lespinasse (3) qui l'a appliquée au bacille de la ligne.

3° Méthode de E. Moreau et Margueritte Fortin

Fixer la préparation et colorer sans chauffer pendant 5 minutes avec :

(1) Cépède. — C. R. de l'Académie des Sciences, 25 février 1918.

(2) Dumarest. — *Presse médicale*, 9 octobre 1920.

(3) Lespinasse. — C. R. de l'Académie des Sciences, 4 novembre 1918.

Alcool à 90°	100 grammes.
Eau distillée	400 —
Acide phénique neigeux	30 —
Sublimé corrosif	3 —
Fuschine basique à saturation.	

Laver et traiter pour la décoloration — recoloration au bleu Cépède.

La chaleur n'intervenant pas pour altérer et dissoudre l'enveloppe cireuse du bacille, cette méthode peut contribuer à une étude cytologique plus fine du bacille, des microbes associés et des éléments histologiques de l'expectoration.

Il est classique d'ajouter de l'acétone à l'alcool employé dans les laboratoires. Les auteurs précités ont étudié et décrit des méthodes de coloration du bacille de Koch basées sur l'emploi de l'acétone dans la solution colorante pour attaquer à froid la cire du bacille. Ils se sont aussi servi de l'éther. Toutes ces solutions s'altèrent assez vite et ne présentent pas, à notre avis, d'avantages appréciables. Le xylol et le chloroforme ne seront jamais employés.

Nous tenons à redire ici l'importance au point de vue diagnostic de la présence dans les crachats de ces petites cellules endothéliales pulmonaires, qui, sans être à coup sûr révélatrice de la tuberculose, est du moins la signature d'un processus chronique inflammatoire qui très souvent prépare le lit à la tuberculose et l'accompagne. Nous verrons cette image cytologique s'améliorer au fur et à mesure de la guérison. Nous pourrons suivre aussi la disparition progressive des éléments de la flore associée sous l'influence du vaccin. Enfin nous pourrons étudier de plus près le bacille lui-même et assister aux phénomènes d'englobement.

CHAPITRE V

ENGLOBEMENT ET PHAGOCYTOSE

Les méthodes de coloration que nous venons de décrire nous permettent d'observer dans les crachats un phénomène que Cépède a eu le grand mérite de mettre en lumière : l'englobement des bacilles.

Jusqu'ici il était d'un usage courant de dénombrer les bacilles, d'en faire une moyenne par champs et de décrire l'état du corps bactérien.

M. Cépède a constaté que dans les formes de bacillose qui étaient en bonne voie de guérison, dans les cas où le malade se défendait, on observait les bacilles placés toujours au voisinage immédiat des cellules, souvent même inclus à l'intérieur de ces dernières. Avait-on affaire ici à un processus phagocytaire ? Était-ce la traduction dans le crachat du processus de défense qui se passait dans les lésions ? Cépède l'affirme.

Or une étude de Dembinski (1) sur la phagocytose chez le pigeon et la thèse de Madeleine (2) nient absolument toute

(1) Dembinski. — La phagocytose chez le pigeon à l'égard du bacille tuberculeux (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XIII, p. 426. 1899).

(2) Madeleine. — Phagocytes et bacilles tuberculeux, thèse Paris, 1919.

phagocytose. Voici les conclusions de ce travail : « le terme phagocytose ne doit s'appliquer « qu'à des cellules amiboïdes capables de saisir et de digérer les microbes et d'autres éléments figurés » Metchnikoff 1901. La digestion d'un microbe se traduit par la perte de ses affinités colorantes et par sa fragmentation. « L'acte essentiel de la phagocytose ne commence que l'englobement terminé » Besredka 1899. On ne peut parler de phagocytose pour le bacille tuberculeux introduit dans l'organisme, en effet, les leucocytes polynucléaires ne digèrent pas le bacille qu'ils ont englobé, ils sont tués, se désagrègent tandis que le microbe reste intact. Les leucocytes mononucléaires qui interviennent après les leucocytes polynucléaires subissent le même sort que leur devancier et ici encore le bacille englobé n'est pas digéré. Vis-à-vis du bacille tuberculeux les leucocytes polynucléaires et mononucléaires ne sont donc pas des phagocytes au sens que l'on doit donner à ce terme.

Chez le lapin les mononucléaires agissant sans le concours des polynucléaires sont capables d'immobiliser le bacille tuberculeux qui garde son intégrité, et de retarder sa dissémination : cette action des mononucléaires est plus marquée chez la poule où la présence du bacille tuberculeux est tolérée presque indéfiniment. Mais il s'agit là d'une simple action mécanique bien différente de la phagocytose qui est un acte physiologique.

Le gros reproche que nous ferons aux expériences de Madeleine c'est d'avoir employé des injections massives de bacilles en culture. Jamais en clinique une infection aussi massive ne se produit et il se peut qu'une réaction phagocytaire différente s'en suive. On sait que pour produire ce que Calmette nomme la Tuberculose-maladie il faut chez l'homme, des infections répétées, et un assez grand nombre de bacilles ; mais ce mode d'infection n'est cependant pas comparable à l'injection intraveineuse ou sous-cutanée d'une colonie bacillaire.

Quel que soit le processus anatomo-pathologique de

défense, il est certain que l'on est d'accord sur le premier point : l'englobement. L'englobement se fait d'abord par les polynucléaires puis par les mononucléaires macrophages. Borrel (1) Metchnikoff (2) Calmette (3).

Il est certain que les polynucléaires contenant des bacilles dégénèrent rapidement (vers le troisième jour), leur noyau se fragmente en gouttelettes chromatiques et devient trouble et vers le cinquième jour ils disparaissent. Pour Madeleine les mononucléaires exerceraient une action d'arrêt plus durable mais ils finiraient par avoir le même sort que les polynucléaires.

Que faut-il pour qu'il y ait phagocytose ? Englobement d'abord puis digestion du bacille par les ferments intra leucocytaires : altération de sa forme, perte de ses affinités colorantes puis sa disparition totale. A l'intérieur des corps calcaires de la gerbille, dans les cellules géantes du *Spermophile*, Metchnikoff, avait trouvé des bacilles difficilement colorables : d'abord violacés puis roses pâles, puis bleus pâles, d'autres incolores ; souvent aussi des corps jaunes en forme de boudins rappelant par leur configuration générale le bacille tuberculeux.

Mais ces corps calcaires, où le bacille semblait mort, broyés et inoculés, étaient capables de déterminer des bacilloles évolutives. Ceci était troublant.

Que signifient donc les figures d'englobement observées par Cépède ? Nous voyons ces bacilles mal colorés, granuleux, souvent difficiles à distinguer les uns des autres quand ils sont en amas, d'une nuance violet ou bleu pâle, ayant perdu leur acido-résistance, et les affinités tinctoriales de la chromatine normale. Souvent aussi nous retrouvons les corps jaunes bacilliformes dont parlait Metchnikoff. Nous

(1) Borrel. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893 et 1894.

(2) Metchnikoff. — *Virchow's Archiv*, 1888.

(3) Calmette. — *L'infection bacillaire et la tuberculose*, 1920.

voyons souvent ces bacilles ou ces amas bacillaires enclavés dans la masse bleue du noyau.

Y aurait-il donc phagocytose ainsi que le pense Cépède ? On peut faire à cela plusieurs objections. La première c'est que la phagocytose se passe dans le protoplasma et non dans le noyau. La seconde, que les bacilles comme tous les êtres vivants, même dans les meilleurs milieux de culture ont une fin naturelle et il se peut que les cellules ne débarrassent plus l'organisme que de débris inoffensifs véritables corps étrangers. La troisième est celle d'un artifice de préparation amenant par adhésivité au moment de l'étalement les corps bactériens jusqu'au contact des gros noyaux qui les arrêtent.

On peut répondre à la première objection que la phagocytose est bien intraprotoplasmique et que ce n'est qu'ultérieurement que le noyau se contournant paraît englober le bacille.

On peut répondre que si bien des bacilles semblent granuleux et décolorés, les crachats n'en sont pas moins virulents, preuve que ce ne sont pas des corps morts que charrient les leucocytes et qu'il y a bien eu lutte entre les deux.

Et puis il y a un fait qui plaide d'une façon singulièrement puissante pour Cépède c'est que l'englobement ne s'observe que chez des sujets qui tendent à la guérison spontanée ou qui sont sous l'influence d'un vaccin....

Nous croyons qu'entre Madeleine et Cépède il y a place pour une opinion intermédiaire, et que, contradictoires en apparence leurs observations se complètent.

Nous admettons avec Madeleine que vis-à-vis d'un bacille virulent, polynucléaires, mononucléaires, cellules pulmonaires sont impuissants à le détruire au sens de pouvoir exercer sur lui une phagocytose intégrale ; mais qu'il sont capables d'exercer une action d'arrêt, variable suivant leur nature et qui, dans certains cas, comme l'a vu Calmette chez la poule, peut être considérée comme indéfinie. Mais avec Cépède nous admettons que la présence de bacilles libres dans les crachats traduit une infection grave et un organis-

me qui se défend mal ; tandis que de nombreuses formes d'englobement dans les préparations indiquent une défense énergique capable d'éliminer peu à peu les ennemis et peut-être même d'englober à tout jamais les derniers survivants.

Nous constatons le mauvais état des bacilles dans ce dernier cas, mais nous n'osons aller plus loin et affirmer avec Cépède la bactériolyse complète des éléments.

C'est sur ce point que nous sommes en opposition avec cet auteur, tout en reconnaissant la valeur précieuse de ce critère signalé par lui, permettant de suivre l'attaque de l'œil à l'oculaire, avec des examens faits tous les huit jours par exemple.

..

Mais il est une remarque qui nous est personnelle et que le moment est venu d'exposer.

Chez les malades qui guérissent nous avons observé que la diminution et la disparition des bacilles ne se faisait pas d'une façon quelconque.

Dans les cas d'évolution favorable, il arrive un moment où les bacilles ne sont plus disséminés dans le champ microscopique, mais se présentent toujours en petits amas de 3 à 4 disposés côte à côte ou se chevauchant. Il est probable que les réactions humorales au niveau des lésions et dans les crachats sont telles qu'elles ne permettent plus le libre développement du bacille, et que ce dernier sous l'influence des anticorps développés prenne des figures d'agglutination. Ainsi rassemblés on verrait ces amas peu à peu diminuer de nombre et disparaître. On comprend qu'à cette période de la maladie la découverte du bacille soit difficile et que les analyses doivent porter sur un très grand nombre de préparations.

Ces amas sont bien au contact des noyaux cellulaires ou même visiblement dans un leucocyte, mais ils doivent encore posséder une certaine virulence.

Cette constatation permet de remplacer dans une certaine

mesure la vieille conception de défense organique Metchnikovienne par la notion plus récente de réaction humorale. Il est probable que cette dernière a le rôle le plus actif sinon le seul. Les leucocytes tiendraient un moment le bacille en prison, chercheraient à l'éliminer, à retarder sa dissémination, à s'opposer à ses effets toxiques. Et plus tard, quand le moment est venu, quand spontanément ou artificiellement l'organisme triomphe il se produit un changement d'état physique sans doute du milieu humoral, qui fait que le bacille perd sa libre dissémination, s'agglutine dans un liquide qui lui est hostile, perd sa faculté de nutrition et de reproduction et finit par s'empoisonner avec les produits de déchet qu'il secrète lui-même, devenant alors la proie facile des leucocytes.

En somme dans la guérison une modification humorale précéderait l'action phagocytaire et la commanderait peut-être dans une certaine mesure, car l'état leucocytaire est sous la dépendance de l'équilibre physico-chimique du milieu et son activité phagocytaire l'est également.

Calmette étudie dans les leucocytes des *Proteases*, qui attaquent les albumines (mais les bacilles leur échappent à cause de leurs enveloppes cireuses), des *Lipases* qui attaquent les graisses, des *Coagulines* ferment de condensation qui détermineraient des changements physiques du protoplasma, entraînant l'agglutination, des *Lysines* ferments de décondensation qui libèrent certaines toxines des corps bactériens et joueraient un rôle prépondérant dans la sensibilisation des organismes vis-à-vis des réinfections, comme vis-à-vis des poisons bacillaires.

Ces deux dernières enzymes n'existent pas chez le sujet sain. Tandis que les coagulines, par leur effet agglutinant favorisent la formation du tubercule qui est un processus de défense, mais un processus symbiotique, excessivement dangereux les lysines au contraire sensibilisent l'organisme vis-à-vis des poisons bacillaires, rendent l'attaque plus vive,

mais excitent tout l'appareil humoral et cellulaire de réaction et de défense organique.

Les lysines, bactériolysines existant dans les sérums antibacillaires, mis en œuvre par les tuberculines et autres vaccins, seraient à la fois l'élément dangereux mais actif de ces méthodes de traitement. Nous les tenons pour des armes à double tranchant.

Faut-il donc favoriser la symbiose qui laisse établir et évoluer paisiblement le tubercule et attendre la calcification problématique, ou exciter la sensibilité de l'organisme vis-à-vis de l'ennemi espérant le mettre ainsi en mesure de combattre avec succès ? Heureusement les lysines sont beaucoup moins spécifiques que les coagulines et en s'adressant à des lysines voisines, à celles des microbes associés, on peut sans craindre les décharges toxiques du bacille, exciter le mécanisme de défense organique. Avec une excitation prolongée par des injections répétées on arrivera à produire une phagocytose intense qui finira par retentir sur le bacille sans jamais avoir l'action toxique des produits phagocytogènes tirés du bacille lui-même.

C'est l'idée de Cépède et le principe de sa méthode qu'il appelle para-spécifique. C'est là le joint original qu'il nous a paru intéressant de montrer.

CHAPITRE VI

LA DÉFENSE ORGANIQUE

Il semble même que l'on puisse s'élever un peu plus haut dans ces considérations théoriques.

Nous savons qu'à l'heure actuelle les conceptions physiques des phénomènes biologiques prennent le pas sur les considérations purement chimiques. Dans l'union de la chimie à la physique pour l'interprétation des phénomènes c'est la chimie qui a tout perdu. Quoi qu'il en soit ces ferments enzymatiques qui naissent dans le sang des sujets infectés, ces coagulines, ces lipases dont l'action est dite condensatrice ou décondensatrice ressemblent singulièrement non à des substances chimiques mais à des modes spéciaux de l'énergie. Et c'est heureux car si pour une substance matérielle la spécificité absolue est de rigueur, quand il s'agit de vibrations, de radiations nous avons toujours à envisager toute une gamme, toute une échelle.

Dès lors pour le problème de la tuberculose, il n'y a peut-être plus lieu de s'inquiéter autant de la spécificité des vaccins, et de s'adresser avec obstination aux produits tirés du microbe lui-même selon l'idée si féconde et si pratique de Pasteur. Et nous comprenons maintenant que l'on

s'adresse à des parents du bacille : *Aspergillus*, ou aux hôtes avec lesquels il vit en association : microbes associés, pour demander à l'organisme un mouvement général de défense.

Ainsi se pose avec des droits certains la question souvent reprise et abandonnée des médicaments phagocytogènes.

Quelle forme de phagocytose allons nous provoquer ? Nous avons vu que pour l'unanimité des auteurs, les leucocytes jouent un rôle à peu près nul ; les polynucléaires sont incapables d'une action autre qu'un arrêt momentané permettant ainsi au bacille de cultiver à leur intérieur et de se disséminer avec eux dans l'organisme, d'où action dangereuse ; les mononucléaires exerceraient une action d'emprisonnement plus efficace et seraient dans certains cas les seuls facteurs de résistance.

On sait qu'il existe des formules sanguines dites de résistance, qui traduisent une infection bénigne à lente évolution, à forme fibreuse ou ganglionnaire (10.000 leucocytes par millimètre cube. Eosinophilie légère) ; des formules de défense dans les cas d'infections très virulentes (très forte polynucléose-mononucléose, disparition des eosinophyles et des lymphocytes) ; des formules enfin de déchéance lorsque la période des cavernes est arrivée dans les formes caséeuses graves (16 à 20.000 leucocytes sur 90 pour 100 de polynucléaires. Peu de lymphocytes, peu de mononucléaires très abimés en général, pas d'eosinophyles).

Ces constatations sont d'un intérêt capital au point de vue pronostic. L'étude des polynucléaires neutrophiles au point de vue de l'état de maturation des noyaux a permis à Arneth d'établir des figures neutrophiles du sang ou images d'Arneth, qui permettent de tirer des éléments sérieux de pronostic de l'état du sang.

Les expériences de Calmette, les constatations cliniques avec les images d'Arneth montrant la forte polynucléose au moment des poussées évolutives dans les cas qui s'aggravent, avec baisse des mononucléaires, des lymphocytes et des éosinophyles nous invitent à penser qu'il y aurait lieu

de ne pas faire appel à une hyperleucocytose générale mais par des médications adaptées, de diriger un peu cette poussée leucocytaire vers la mononucléose.

Madeleine a constaté que certains corps exerçaient une action attractive ou répulsive vis-à-vis de certaines catégories de leucocytes.

L'acide lactique les éloignerait tous. L'injection d'émulsion d'*Aspergillus* que l'auteur appelle « inoculation de dérivation » supprimerait la polynucléose pour ne laisser que la phase de mononucléose, au moment d'une injection secondaire de culture de bacilles.

Quoi qu'il en soit il est logique de chercher à adjoindre au traitement de Cépède qui provoque une phagocytose indirecte du bacille, un traitement médicamenteux développant une leucocytose élective, c'est-à-dire en l'espèce la mononucléose.

Nous espérons que les recherches chimiques actuelles orientées vers ce but nous donneront ce produit. Déjà nous connaissons des corps cités au début de notre travail tels que les terres rares qui répondent à ces desiderata.

Nous n'avons certes résolu aucun problème. On nous reprochera peut-être trop d'eccectisme, et de n'avoir pas pris parti ou pour Madeleine qui nie la phagocytose intégrale ou pour Cépède qui l'affirme. Nous avons essayé de discuter le problème par les seules données de l'examen des crachats, et nous avons tenté de montrer qu'entre les deux il y avait place pour un avis intermédiaire qui se rapprochait peut-être le plus de la vérité.

Nous avons montré le danger des vaccins antituberculeux. Nous avons exposé les idées de Cépède et donné deux statistiques de résultats. Nous affirmons la parfaite inocuité de ce vaccin et le fait qu'il relève l'état général et s'est affirmé dans un cinquième des cas comme tout à fait favorable.

Nous avons exposé les idées modernes sur les microbes associés et les faits qui légitimaient une vaccination parasécifique. Bien plus importants à nos yeux que les purs

résultats cliniques obtenus nous avons montré qu'il existait des phénomènes d'agglutination et d'englobement des bacilles constituant une sorte de contrôle quotidien de la réaction humorale et des progrès de la guérison.

Nous pensons qu'une réaction humorale précède toute réaction cytologique et la commande, mais que ses causes déterminantes nous échappent. Enfin qu'au point de vue phagocytaire, il serait bon de provoquer une mononucléose pure et d'associer ce traitement à celui du vaccin de Cépède pour arriver au résultat suivant :

Délivrer l'organisme des infections surajoutées. —
Exciter la phagocytose en général et celle du bacille par contre coup pour éviter ses effets toxiques et en éliminer le plus possible. Développer la mononucléose seule et permettre ainsi par tous les anciens moyens de traitement le relèvement de l'état général : Cure sanatoriale, régime, climat approprié.

CONCLUSIONS

1° L'infection bacillaire est compliquée presque toujours d'infections associées surtout à staphylocoque, streptocoque, pneumocoque et enterocoque.

Les microbes associés dangereux par leurs toxines, rendent le terrain défavorable au bacille par leur concurrence vitale. Ils excitent par leur présence la fonction de phagocytose qui retentit sur le bacille lui-même.

2° Par le vaccin atoxique de Cépède, appelé para spécifique, on peut supprimer l'action toxique des microbes associés en les faisant disparaître et en les remplaçant par des corps bacillaires morts et lavés qui conservent la même action phagocytogène. Ce vaccin est sans contre indication et ne possède aucune toxicité. Il relève l'état général, modifie les phénomènes d'auscultation et fait apparaître dans les crachats des signes indiquant que la réaction de défense s'améliore. Son emploi doit être longtemps continué. Sur 29 malades le docteur Colbert a eu 2 améliorations sensibles 4 très grosses améliorations et 2 guérisons maintenues depuis deux ans.

3° Son usage permet de constater dans l'expectoration une amélioration de la formule cytologique et l'apparition (comme dans la guérison spontanée) 1° de l'agglutination des bacilles en petits amas qui vont en se raréfiant, 2° de

l'englobement des corps bactériens plus ou moins attaqués à l'intérieur des éléments figurés.

4° Sans vouloir trancher la question de la phagocytose intégrale des bacilles nous considérons l'agglutination et l'englobement comme d'excellents éléments de pronostic.

5° La méthode vaccinothérapique de Cépède constitue un traitement intéressant puisqu'il permet de lutter directement contre les infections associées, indirectement contre le bacille de Koch lui-même et enfin parce qu'il facilite la défense générale de l'organisme.

Vu et bon à imprimer :

Le Président de la thèse,

Vu : *Le Doyen,*

R. CRUCHET.

D^r SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 16 juin 1921.

Le Recteur de l'Académie,

THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING et BRISSAUD. — Interprétation clinique de la formule neutrophile sanguine d'Arneth dans la Tuberculose pulmonaire. Bull. Soc. Et. Sc. sur la Tuberculose, 2^e série, n^o 2, p. 15-19, avril 1913.
- ARNETH. — Munschener Médicalische Wochenschrift, 1905.
- ARNOLD et KLEBS. — The American journal of Med. Science, 1906.
- BLUMENTHAL-JACQUET. — Communication à la Société Médico-Chirurgicale du Brabant, 29 avril 1919 et 26 octobre 1920.
- BORREL. — Tuberculose pulmonaire expérimentale. Annales de l'Institut Pasteur, 1893-1894.
- CALMETTE. — L'Infection bacillaire et la Tuberculose, 1920.
- CÉPÈDE. — Compte-rendu Académie des Sciences, 16 juillet 1918.
Nouveau moyen de pronostic de la Tuberculose pulmonaire.
- Nouvelle méthode de coloration du bacille de la Tuberculose. C. R. Académie des Sciences, 25 février 1918.
 - Un vaccin curatif de la Tuberculose pulmonaire. C. R. Académie des Sciences, 4 novembre 1918.
 - Les bases biologiques de la Vaccinothérapie. Revue d'hygiène sociale de Strasbourg, février-avril 1920.
 - La phagocytose intégrale du bacille tuberculeux. Revue d'hygiène sociale de Strasbourg, novembre 1920.
- COLBERT. — Phagocytes et bacilles tuberculeux. Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux, 1^{er} février 1920.

- COLBERT et RAGOT. — Etat actuel de la thérapeutique en Tuberculose pulmonaire. Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux, 5 juin 1921.
- DEMBINSKI. — La phagocytose chez le pigeon à l'égard du bacille tuberculeux aviaire et du bacille humain. Annales de l'Institut Pasteur, 1899.
- DUMAREST et LELONG. — Presse médicale, 9 octobre 1920.
- HÆDERER. — Archives de Médecine Navale.
- MADELEINE. — Inoculation de dérivation. Bull. de la soc. d'et. sc. sur la Tuberculose. N° 3, mai 1914.
- Phagocytes et bacilles tuberculeux. Thèse Paris, 1919.
- METCHNIKOFF. — L'immunité dans les maladies infectieuses, 1901.
- Veber die phagocytäre Rolle der Tuberkübrigenzellen, 1888.
- SABRAZÈS. — Coloration post-vitale au bleu de toluidine phéniqué. Compté-rendu société de biologie, 1919.
- WRIGHT. — Presse médicale, 1919.
-

BORDEAUX. — IMP. J. CÉROUDE ET FRÈRE

15, COURS DE LA MARNE.
